

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 04/08/2017

TÁRIK OCON BRAGA POLO

**AVALIAÇÃO DO REPARO ÓSSEO NA
INTERFACE OSSO/IMPLANTE EM RATOS
PINEALECTOMIZADOS – ANÁLISE
HISTOLÓGICA, IMUNOISTOQUIMICA,
HISTOMÉTRICA, BIOMECÂNICA E POR
MICROCT**

Araçatuba – SP

2016

TÁRIK OCON BRAGA POLO

**AVALIAÇÃO DO REPARO ÓSSEO NA
INTERFACE OSSO/IMPLANTE EM RATOS
PINEALECTOMIZADOS – ANÁLISE
HISTOLÓGICA, IMUNOISTOQUIMICA,
HISTOMÉTRICA, BIOMECÂNICA E POR
MICROCT**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- UNESP, para obtenção do Título de MESTRE EM ODONTOLOGIA (Área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial)

Orientadora: Prof^a. Ass. Dr^a. Roberta Okamoto

Coorientadora: Prof^a. Ass. Dr^a. Dóris Hissako Sumida

Araçatuba – SP

2016

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

P778a

Polo, Tárík Ocon Braga.

Avaliação do reparo ósseo na interface osso/ implante em ratos pinealectomizados : análise histológica, imunoistoquímica, histométrica, biomecânica e por microct / Tárík Ocon Braga Polo. - Araçatuba, 2016
63 f. : il. ; tab. + 1 CD-ROM

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba

Orientadora: Profa. Roberta Okamoto

Coorientadora: Profa. Dóris Hissako Sumida

1. Melatonina 2. Glândula pineal 3. Implantes dentários
4. Transtornos cronobiológicos 5. Transtornos do sono do ritmo circadiano I. T.

Black D7
CDD 617.64

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

Eu dedico esta conquista aos amores da minha vida, aos meus alicerces como pessoa e homem. Aqueles que fundamentam a minha história: **a minha família.**

Ao meu papai (José Wilson Polo), meu herói, um homem especial, um exemplo de vida a ser seguido. O senhor nos ensinou as maiores dádivas deste mundo: a honestidade e o amor a Deus sobre todas as coisas. Sempre defendeu a seus filhos com muito amor e dedicação. Se hoje eu possuo dignidade e conheço o caminho da verdade é devido ao seu exemplo. Eu te amo meu pai e te amarei por toda a minha vida, com todas as minhas forças.

À minha mamãe (**Silvana Montanari Ocon Braga Polo**), pela educação, o amor e o carinho que sempre dedicou a mim. A senhora é sinônimo de bondade e amor ao próximo. Tudo o que eu disser neste momento ou por toda a minha vida, não retribui o que tens feito por mim. Eu te amo incondicionalmente mãe.

À minha irmã (**Renata Ocon Braga Polo**), que sempre esteve próxima e que participa das minhas conquistas. Você é muito mais que uma irmã, é minha amiga e uma referência. Sou grato por tê-la comigo. Deus abençoe tudo o que você se propor a fazer e que a paz, o amor estejam sempre com você, com o Mateus e com o Bernardo. Te amo minha irmã querida.

À minha noiva (**Mariane Machado Curbete**), que é a minha companheira de todas as horas, que esteve nos melhores e nos piores momentos também. Você é o meu equilíbrio, o meu norte, a minha alegria e a minha maior força. Peço a Deus que ilumine nosso relacionamento para que a alegria e felicidade nos acompanhem pra sempre e que nunca nos falte à luz. Eu te amo incondicionalmente.



AGRADECIMENTOS

ESPECIAIS

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, que com certeza me iluminou e permitiu que eu pudesse crescer. Foi com grande dificuldade que caminhei até aqui, a luta não é fácil, e só Deus sabe verdadeiramente as dificuldades que cada um enfrenta em seus caminhos. Foi Deus que me deu bons amigos, boas escolhas, força para aguentar os momentos difíceis e coragem para continuar em frente sempre. Obrigado senhor por me iluminar tanto assim, sem sua ajuda sempre, não daria sequer um passo a diante.

À minha orientadora, Profa. Ass. Dra. Roberta Okamoto. Com certeza, o maior presente que tive na pós-graduação foi poder trabalhar com a senhora. A senhora proporcionou oportunidades que me levaram ao crescimento. Sou eternamente grato primeiramente pela oportunidade da convivência com a senhora, além do privilégio de aprender dia-a-dia, na pesquisa, no trabalho em equipe, ou no meu crescimento enquanto pessoa. Nunca vou me esquecer da sua compreensão e ajuda constante. Deus abençoe a senhora sempre. Receba minha gratidão eterna!

Ao Prof. Adj. Idelmo Rangel Garcia Júnior. Definitivamente, ser Mestre é o seu dom. Mestre, no maior significado da palavra. Serenidade, humildade e paciência são características marcantes que o faz um ser humano especial. Aprendo com o senhor sempre. Muito obrigado por confiar em mim e nunca se esqueça de que a sua presença é fundamental para nós. Por toda a minha vida serei grato pela oportunidade que o senhor me deu de convivência e aprendizado, desde a graduação até a defesa. Meu muito obrigado e receba meu carinho!

À minha coorientadora, Profa. Ass. Dra. Dóris Hissako Sumida. Agradeço imensamente pela confiança e paciência comigo ao me coorientar e por contribuir

diretamente para execução deste trabalho. Por me proporcionar aprendizado e partilhar do privilégio da sua convivência. Você é um exemplo de competência, garra e coragem. Obrigado por tudo e que Deus o abençoe!

Ao Professor Leonardo Perez Faverani, por sua disponibilidade e comprometimento integral em ajudar nesta pesquisa e em todos os momentos desde o começo da minha vida acadêmica desde quando aluno de iniciação científica. E especialmente, por seu respeito e carinho no trato com os alunos. Mesmo tão ocupado sempre me atendeu prontamente. Léo saiba que lhe tenho com profundo carinho, respeito, admiração e amizade. Que Deus o ilumine sempre, para que continue essa pessoa admirável.

Ao professor Ronaldo C. Mariano, por aceitar com prontidão o convite para participar da banca examinadora. Agradeço de coração a atenção e disponibilidade.

Aos Professores da Disciplina da Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial Dr. Osvaldo Magro Filho, Michel Saad Neto, Alessandra Marcondes Aranega, Daniela Ponzoni, Ana Paula Farnezi Bassi, Francisley Ávila Campos e ao ilustríssimo Professor Tetuo Okamoto (*in memoriam*), pelo carinho, coleguismo, auxílio, exemplo e amizade desfrutada em nosso departamento. Recebam o meu carinho e admiração.

Ao Diretor e Professor Wilson Roberto Poi, pelo maior exemplo do “Ser Professor”. Muito obrigado por fazer parte da minha formação e me fazer descobrir o professor que está em mim, suas aulas são inspiradoras.

Aos professores da Disciplina de Clínica Integrada (Sônia Regina Panzarini Barioni, Denise Pedrini e Celso Sonoda), por serem os maiores exemplos de professores. Pela disposição e empenho com o crescimento da nossa faculdade. Pelo

cuidado no trato com os alunos da graduação e da pós-graduação. Vocês são mestres por excelência. Recebam minha eterna gratidão, carinho e admiração neste momento.

Ao “Andrezinho” (André Luis da Silva Fabris). Por ser um amigo indescritível. Em todos os momentos dessa fase pude contar com você. Seja na faculdade ou fora dela. Agradeço a você e desejo muitas alegrias para você e seus familiares!

À “Sassá” (Sabrina Ferreira), pelo imenso carinho e respeito que existe entre nós. Você assim fez diferença na minha graduação e na minha pós-graduação, sempre companheira, sempre solicita e com grande amizade em todos os momentos só contribuiu com o meu bem estar. Agradeço a Deus por ter conhecido você. Você é um exemplo de profissional, aluna de pós-graduação e amiga. Deus a abençoe e que a sua vida! Jamais quero perder contato com você!!

Ao “Bill” (Willian Ricardo Pires), pela amizade, parceria e alegria que você irradia. Receba meu carinho!

Ao “Cris” (Cristian Statkievicz), pela amizade, companheirismo e pelos momentos de alegria que dividimos. Receba meu carinho!

Aos alunos da graduação e iniciação científica, pela oportunidade em compartilharmos informações, aprendizado, brincadeiras, e muito trabalho. Sem vocês tudo seria mais difícil e chato. Vocês representam a continuidade do caminho aberto!

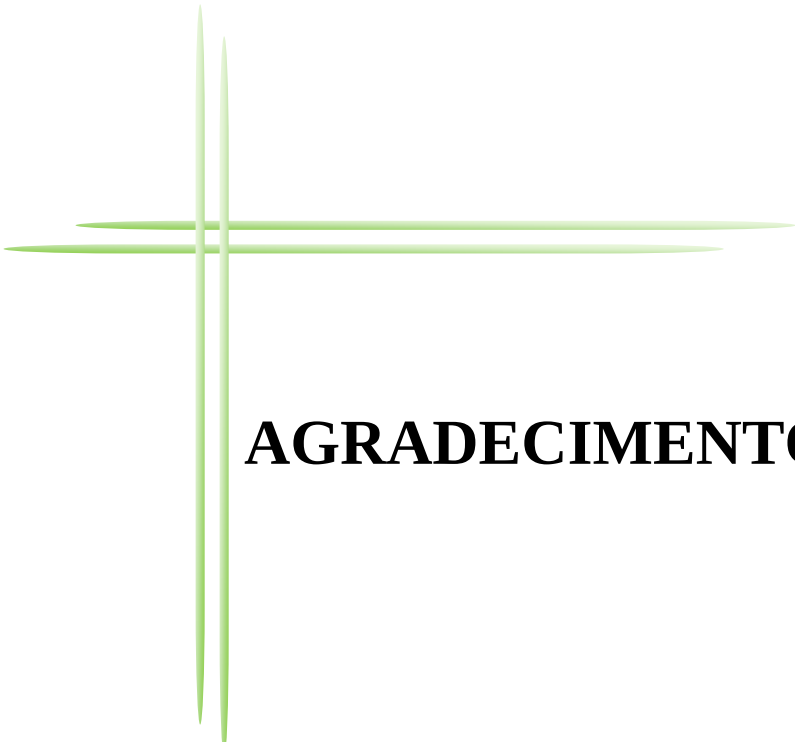
Quando vejo o interesse de vocês no que fazemos, tudo ganha mais sentido!

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da Bolsa de Mestrado durante os primeiros meses do curso. Meus sinceros agradecimentos por promover o apoio financeiro e com isso, permitir que fosse possível a realização do mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da Bolsa de Mestrado (Processo 2014/11920-6), indispensável para a realização deste estudo e minha sobrevivência na pós-graduação.

Ao Laboratório de caracterização e avaliação de resposta biológica, na pessoa do Prof. Dr. Élcio Marcantônio Júnior, da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, pela facilitação das microtomografias computadorizadas e da utilização do EXAKT para cortes de peças calcificadas.

Ao Prof./Pesq. Alexandre Freire e a Prof^a. Dr^a Ana Claudia Rossi Faculdade de Odontologia de Piracicaba – FOP- UNICAMP, por nos auxiliar com as análises de MicroCT.



AGRADECIMENTOS



AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, na pessoa do diretor **Prof. Titular Wilson Roberto Poi** pela oportunidade de realização dos cursos de Graduação, Mestrado. A cada dia admiro mais esta universidade, pela união e grande esforço para que a tríade fundamental da instituição representada pelo ensino, pesquisa e extensão universitária seja o maior lema desta casa. Agradeço de coração por permitir que estes sonhos se concretizem em minha vida.

À Profa. Adj. Maria José Hitomi Nagata, pela competência e afinho em que conduziu da nossa pós-graduação. Estendo os meus sinceros agradecimentos ao vice-coordenador, o **Prof. Adj. Celso Koogi Sonoda**, um exemplo de professor e ser humano. Aprendo muito com a sua serenidade e humildade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” com o atual Coordenador **Prof. Adj. André Luiz Fraga Briso**.

Aos funcionários da Pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP pela disponibilidade e paciência em todas as etapas do doutorado. Pelo trabalho honesto e sempre ágil.

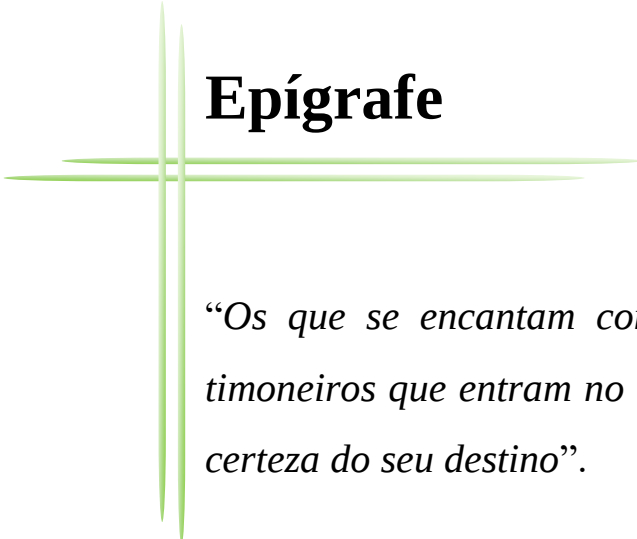
Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP pela prontidão em nos atender e carinho.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada (Dirce, Gilmar, Odair, Tina, Paulo Gratão, Renato, Joilson e Marco). Muito obrigado pelo carinho e respeito.

Aos colegas da pós-graduação da área de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (Gustavo Momesso, Pedro Henrique, Igor Putini, João Paulo, Éric Neiva, Carulina, Juliana Zorzi, Júlio César, Rafael); e da Implantodontia (Carol, Geraldo Griza, Maria del Pilar, Giovana Francisconi, Juceleia Maciel e Rodrigo Pereira). Aprendi muito a cada momento com cada um de vocês. Obrigado pelo auxílio constante na minha vida e na pós-graduação.

Aos pacientes, pela credibilidade e confiança depositadas a nós pós-graduandos, permitindo-nos aprimorar as habilidades cirúrgicas e, como sempre estaremos em nossas vidas, aprendendo constantemente. Minha eterna gratidão.





Epígrafe

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

(Leonardo da Vinci)





LISTAS

Lista de Figuras

- Figura 1** Sequência cirúrgica para pinealectomia: **(a)** Após a tricotomia e antisepsia da região a ser acessada para a realização do procedimento cirúrgico de pinealectomia, foi utilizado um aparelho estereotáxico para estabilizar a cabeça do rato, **(b)** Foi realizada uma incisão longitudinal com cerca de 2cm sobre a sutura sagital, **(c)** deslocamento do retalho e pericrânio para exposição da região do lambda (intersecção das suturas sagital e lambdoide), **(d)** Foi realizada uma osteotomia com uma trefina de 4,5mm na região, **(e)** para obtenção de acesso direto a glândula Pineal abaixo do seio venoso da dura-máter, **(f)** Foi removida a porção óssea trefinada da região lambdoide e foi mantida em solução salina até o momento do seu reposicionamento, **(g)** a glândula Pineal foi removida e identificada por animal, **(h)** Foi reposicionada a porção óssea que havia sido removida. 48
- Figura 2** Sequência cirúrgica para instalação do implante na tíbia: **(a)** tricotomia da região anterolateral da tíbia, **(b)** antisepsia com PVPI degermante, **(c)** incisão de aproximadamente 3 cm de comprimento na região de metáfise tibial esquerda e direita, **(d)** o musculo gastrocnêmico e o periósteo foi descolado em espessura total e afastado com o auxílio de descoladores de periósteo, expondo o osso para receber os implantes com o auxílio de uma fresa lança acoplada a um contra-ângulo de implante conectado a um motor elétrico, foi realizada loja cirúrgica sob irrigação abundante com soro fisiológico, **(e)** loja cirúrgica criada foi realizada com fresa start de 1,4mm de diâmetro, **(f)** instalação do implante com auxílio de uma chave digital quadrada, **(g)** Sutura por planos com fio de Vycril 4-0, **(h)** sutura com pontos simples interrompidos em pele com fio de nylon 4-0. 49
- Figura 3** **(a)** Administração por via oral um volume de 0,2 ml de melatonina na proporção de 5mg/kg para o grupo PNXm. **(b)** No grupo PNX, foi administrado por via oral um volume de 0,2ml de solução salina. 49
- Figura 4** Demarcação da ROI no software CTAnalyzer. O quadro vermelho mostra uma aproximação para melhor visualização da área retangular correspondendo aos vales entre a 3ª e a 5ª rosca do implante. 50
- Figura 5** Conversão das imagens em escala de cinza. A imagem mostra a ROI após a conversão em escalas de cinza com os intervalos de valores correspondentes ao osso esponjoso. As áreas em branco correspondem à estrutura óssea. 50
- Figura 6** Cortes histológicos pela técnica de inclusão em resina do sistema exakt na coloração de Azul de Stevenel e vermelho de alizarina. (CO) Grupo Control, (PNX) Grupo pinealectomizado e (PNXm) Grupo pinealectomizados tratado com melatonina. 51
- Figura 7** Cortes histológicos pela técnica de inclusão em parafina com imunomarcagem para (TRAP).(100x) 51
- Figura 8** Cortes histológicos pela técnica de inclusão em parafina com imunomarcagem para (OPG) (100x) 51
-

Figura 9	Cortes histológicos pela técnica de inclusão em parafina com imunomarcção para (RANK-L) (100x).	52
Figura 10	Cortes histológicos pela técnica de inclusão em parafina com imunomarcção para (OC).(100x)	52
Figura 11	Na análise Biomecânica os dados passaram no teste de normalidade (Shapiro-Wilk) ($P = 0.266$), após passar pelo pós-teste de Tukey, as comparações entre os grupos só não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos PNx e PNxm com ($P = 0.500$). Na comparação dos grupos CONTR com PNxm e CONTR com PNx os resultados foram significativos com ($P < 0.050$).	52
Figura 12	a) Na análise de ELCOI houve diferença na comparação dos grupos com PNxm ($P = 0.001$ / Tukey test); b) Na análise de AON, não houve diferença estatisticamente significativa ($P = 0,716$ Kruskal-Wallis).	53
Figura 13	Parâmetros para análise microtomográfica (a) BV.TV $p = 0,933$; (b) Tr.N $p = 0,933$; (c) Tb.Th $p = 0,933$; (d) Tb.Sp $p = 0,200$. Não houve diferença estatística.	53

Lista de tabelas

TABELA 1	Organograma de grupos experimentais e análises onde cada tibia foi considerada uma unidade amostral, como exemplificado no quadro	46
TABELA 2	Análise estatística da histometria de Extensão linear de Contato Osso Implante (ELCOI)	47
TABELA 3	Escores atribuídos à análise imunoistoquímica:	47
TABELA 4	Dados submetidos à análise estatística para análise biomecânica de contra torque:	47

Lista de Abreviaturas

CO	=	Controle
PNX	=	Pinelectomia
PNXm	=	Pinelectomia Tratado com melatonina
ROI	=	Região de interesse do objeto
mg/kg	=	Miligrama por quilograma
p.c.	=	Peso Corpóreo
i.m	=	Intra-Muscular
UI	=	Unidades Internacionais
mL	=	Mili-Litros
mm	=	Milímetros
µm	=	Micrometros
p	=	unidade de relevância estatística
N/cm	=	Newtons por centímetros

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
2 OBJETIVOS	24
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
3.1 1º Tempo cirúrgico (pinelectomia):	24
3.2 2º Tempo cirúrgico (instalação de implantes):	25
3.3 Tratamento com melatonina	27
3.4 Eutanásia.....	27
3.5 Análises.....	27
3.5.1 Grupo A: Tíbias Descalcificadas	27
3.5.2 Grupo B: Tíbias calcificadas	29
3.5.3 Grupo C	31
3.5.4 Grupo D	31
4 RESULTADOS.....	33
4.1 Análise Histológica	33
4.2 Análise Imunistoquímica	33
4.3 Análise Biomecânica	34
4.4 Análises Histométrica.....	34
4.5 Análise Microtomográfica	35
5 DISCUSSÃO	35
6 CONCLUSÃO	40



Avaliação do reparo ósseo na interface osso/implante em ratos pinealectomizados – análise histológica, histométrica, imunoistoquímica, biomecânica e por microCT

**Este trabalho foi formatado de acordo com as normas do periódico Journal of Pineal Research*



Polo, T.O.B. Avaliação do reparo ósseo na interface osso/implante em ratos pinealectomizados – análise histológica, imunoistoquímica, histométrica, biomecânica e por microct. ARAÇATUBA: UNESP – Univ. Estadual Paulista. 2016

RESUMO: O presente estudo teve como objetivo investigar a interface osso / implante em ratos pinealectomizados tratados com melatonina. Métodos: 30 ratos, machos, adultos foram divididos em 3 grupos: controle (CO), pinealectomizados (PNX) e pinealectomizado com melatonina (PNXm). Após 30 dias da Pinealectomia, um implante foi instalado em cada tíbia e a eutanásia foi realizada aos 42 dias. As amostras foram submetidas a histomorfométrica (ELCOI e AON), biomecânica (de torque reverso), microtomografia e análise imunoistoquímica. Os dados quantitativos foram submetidos à análise estatística ($P < 0,05$). Para os resultados histométricos, valores ELCOI para PNX foram menores quando comparados com PNXm ($P = 0,0393$), enquanto AON não mostrou diferença entre os grupos ($P = 0,761$). Os valores de torque reverso não mostraram diferença entre os grupos PNX e PNXm ($P = 0,5000$), e as interações CO vs PNXm, e CO vs PNX mostraram diferença significativa ($P < 0,05$). Os parâmetros volumétricas BV/TV ($P = 0,933$); Tr.N ($P = 0,933$); Tb.Th ($P = 0,933$), Tb.Sp ($P = 0,200$) não apresentaram diferença estatística. A imunomarcagem para OPG, RANKL, TRAP e osteocalcina mostrou similaridade entre os grupos, apesar da PNXm parece assemelhar-se às condições fisiológicas (CO). Portanto, a melatonina melhorou a remodelação óssea na região peri-implante em ratos pinealectomizados.

Palavras Chave: Melatonina, Glândula Pineal, Implantes Dentários, Tíbia, Transtornos Cronobiológicos e Transtornos do Sono do Ritmo Circadiano.

Polo, T.O.B. Bone repair evaluation in bone/implant interface in pinealectomized rats - Histological, immunohistochemistry, histometric, biomechanics and microCT analysis. ARACATUBA: UNESP – Univ. Estadual Paulista. 2016

ABSTRACT: This study aimed to investigate the interface bone/implant in pinealectomized rats treated with melatonin. 30 rats, male, adults were divided into 3 groups: control (CO), pinealectomized (PNX) and pinealectomized with melatonin (PNXm). After 30 days of the pinealectomy, one implant was installed on each tibia and euthanasia was performed at 42 days. The samples were submitted to histometric (BIC and NB), biomechanical (reverse torque), microtomography and immunohistochemical analysis. The quantitative data were subjected to statistical analysis ($P < 0.05$). For the histometric results, BIC values to PNX were lower when compared to PNXm ($P = 0.0393$), whereas NB did not showed difference among the groups ($P = 0.761$). Reverse torque did not show difference between the groups PNX and PNXm ($P = 0.5000$), and the interactions CO vs PNXm, and CO vs PNX showed significantly difference ($P < 0.05$). The volumetric parameters BV/TV ($P = 0.933$); Tr.N ($P = 0.933$); Tb.Th ($P = 0.933$), Tb.Sp ($P = 0.200$) did not present statistical difference. The immunolabeling for OPG, RANKL, TRAP and osteocalcin showed similarity among the groups, despite the PNXm it seems to resemble to physiological conditions (CO). Therefore, melatonin improved the bone turnover in peri-implant region in pinealectomized rats.

Keywords: Melatonin, Pineal Gland, Dental Implants, Tibia, Circadian Changes, Chronobiology and disorders of circadian sleeping rhythm.

1 INTRODUÇÃO

A síntese de melatonina é estimulada primariamente através da escuridão e inibida pela luz [1]. Os efeitos benéficos da melatonina sobre a saúde do osso foram confirmados por vários estudos *in vivo* e *in vitro* [2,3], em que a melatonina também se mostra capaz de realizar ligações com proteínas citossólicas, incluindo quinase C, calmodulina, calreticulina [4,5] e à quinona redutase-2 [6]. Tendo em vista estes resultados, a melatonina não é um hormônio clássico, mas funciona como um protetor das células e também como um antioxidante [7]. Além disso, várias organelas, incluindo o núcleo e as mitocôndrias podem acumular melatonina [8].

Por causa de suas propriedades antioxidantes, a melatonina e sua capacidade de desintoxicar os radicais livres [9,10], pode interferir na função dos osteoclastos [11]. A inibição da reabsorção óssea pode ser reforçada por uma reação de indolamina na osteoclastogênese. A melatonina age nos osteoclastos, células ósseas multinucleadas envolvidas na reabsorção da matriz óssea em todas as diferentes formas, uma das quais é através da formação de radicais livres [12]. Após pinealectomia, foram reportadas diminuições da densidade óssea e de outros parâmetros estruturais [13,14]. Neste contexto, é importante notar que, em humanos, a produção de melatonina diminui com a idade [15].

Ostrowska *et al.* (2003) [16], sugeriram que em ratos a pinealectomia influenciava significativamente o ciclo circadiano do metabolismo ósseo. E que um possível mecanismo para tal relação deveria envolver o hormônio calcitotrófico, IGF-I, corticoesteróides e as concentrações de T3. O IGF-1 (Insulin-like growth factor) secretado pelas plaquetas estimula a proliferação de células osteoprogenitoras, aumentando o número de células capazes de sintetizar matriz óssea. Em ratos

pinealectomizados, os níveis de IGF-I estavam substancialmente diminuídos durante todo o 24º dia, fato este que justificou a escolha do período de 30 dias após a pinealectomia para a instalação dos implantes nesta pesquisa.

Não há nenhuma evidência do desenvolvimento de tolerância com a utilização de melatonina [17,18]. Isto está em contraste com outros hipnóticos normalmente utilizados para o tratamento dos transtornos do sono, tais como as benzodiazepinas [19]. Uma revisão sistemática com meta-análise mostrou que a dose de melatonina habitual de 5mg ou a duração do tratamento, apresentou efeitos constantes no julgamento sobre a qualidade do sono. [20]

Dessa forma, como amplamente revisto, a melatonina interfere no reparo ósseo de diversas formas, por meio da modulação de processos inflamatórios, formação de fibrilas colágenas, tempo de diferenciação dos osteoblastos e estresse oxidativo [11,12,21,22,23]. Assim, a ausência da melatonina ou a sua produção em níveis abaixo do fisiológico, remetem a condição na qual se encontra os trabalhadores noturnos, pessoas que passam por alterações de fuso-horário, insônia e estresse. [1]

Neste sentido, questiona-se se nessas condições ocorre algum prejuízo no metabolismo ósseo e quais as características envolvidas nas vias biológicas do tecido ósseo ao redor de implantes osseointegráveis. Atualmente, com o aumento da expectativa de vida dos indivíduos, bem como pela popularização dos implantes dentários, o entendimento das características estruturais e a reversão das alterações patofisiológicas do osso peri-implantar, é fundamental para aumentar a previsibilidade de sucesso do tratamento reabilitador.

6 CONCLUSÃO

Diante dos limites deste estudo *in vivo*, conclui-se que a melatonina foi capaz de melhorar o reparo ósseo ao redor dos implantes em ratos submetidos à pinealectomia.

REFERÊNCIAS

1. STEHLE JH, SAADE A, RAWASHDEH O, et al. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J Pineal Res* 2011; 51:17–43.
 2. SATOMURA K, TOBIUME S, TOKUYAMA R, et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo. *J Pineal Res* 2007; 42:231–239.
 3. ZHANG L, ZHANG J, LING Y, et al. Sustained release of melatonin from poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microspheres to induce osteogenesis of human mesenchymal stem cells in vitro. *J Pineal Res* 2013; 54:24–32.
 4. CARLBERG C, HOOFT VAN HUIJSDUIJNEN R, STAPLE JK, et al. RZR_s, a new family of retinoid-related orphan receptors that function as both monomers and homodimers. *Mol Endocrinol* 1994; 8:757–770.
 5. HEVIA D, SAINZ RM, BLANCO D, et al. Melatonin uptake in prostate cancer cells: intracellular transport versus simple passive diffusion. *J Pineal Res* 2008; 45:247–257.
-

6. ANTON-TAY F, RAMIREZ G, MARTINEZ I, et al. In vitro stimulation of protein kinase C by melatonin. *Neurochem Res* 1998; 23:601–606.
 7. HUERTO-DELGADILLO L, ANTON-TAY F, BENITEZ-KING G. Effects of melatonin on microtubule assembly depend on hormone concentration: role of melatonin as a calmodulin antagonist. *J Pineal Res* 1994; 17:55–62.
 8. MACIAS M, ESCAMES G, LEON J, et al. Calreticulin–melatonin. An unexpected relationship. *Eur J Biochem* 2003; 270:832–840.
 9. TAN DX, MANCHESTER LC, TERRON MP, et al. Melatonin as a naturally occurring co-substrate of quinone reductase-2, the putative MT3 melatonin membrane receptor: hypothesis and significance. *J Pineal Res* 2007; 43:317–320.
 10. PEYROT F, DUCROCQ C. Potential role of tryptophan derivatives in stress responses characterized by the generation of reactive oxygen and nitrogen species. *J Pineal Res* 2008; 45:235–246.
 11. HARDELAND R, TAN DX, REITER RJ. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *J Pineal Res* 2009; 47:109–126.
 12. CUTANDO A, GÓMEZ-MORENO G, ARANA C, et al. Melatonin: potential functions in the oral cavity. *J Periodontol* 2007; 78:1094–1102.
 13. EGERMANN M, GERHARDT C, BARTH A, et al. Pinealectomy affects bone mineral density and structure—an experimental study in sheep. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12:271.
-

14. TURGUT M, KAPLAN S, TURGUT AT, et al. Morphological, stereological and radiological changes in pinealectomized chicken cervical vertebrae. *J Pineal Res* 2005; 39:392–399.
 15. ZHDANOVA IV, WURTMAN RJ, BALCIOGLU A, et al. Endogenous melatonin levels and the fate of exogenous melatonin: age effects. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53:B293–B298.
 16. OSTROWSKA, Z.; KOS-KUDLA, B.; NOWAK, M, et al. The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats. *Endocr Regul*; 37: 211–24, 2003.
 17. WADE AG, FORD I, CRAWFORD G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 2010; 8:51.
 18. BUSCEMI N, VANDERMEER B, HOOTON N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20:1151–1158.
 19. SRINIVASAN V, BRZEZINSKI A, PANDI-PERUMAL SR, et al. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:913–923.
-

20. FERRACIOLI-ODA E, QAWASMI A, BLOCH MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. PLoS ONE 2013; 8(5): e63773. doi:10.1371/journal.pone.0063773.
 21. LEUNG KC, CHOW TW, WAT PY, et al. Peri-implant bone loss: management of a patient. Int J Oral Maxillofac Implants 2001; 16:273-277.
 22. ISIDOR F. Influence of forces on peri-implant bone. Clin Oral Implants Res 2006; 17 Suppl 2:8-18.
 23. CUTANDO A, GÓMEZ-MORENO G, VILLALBA J, et al. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients. J. Pineal Res 2003; 35:239–44.
 24. AMSTRUP AK, SIKJAER T, HEICKENDORFF L, et al. Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. J Pineal Res 2015; 59:221–229.
 25. MANRIQUE N, PEREIRA CC, LUVIZUTO ER, et al. Hypertension modifies OPG, RANK, and RANKL expression during the dental socket bone healing process in spontaneously hypertensive rats. Clin Oral Investig 2015; 19:1319-1327.
 26. PEDROSA JR WF, OKAMOTO R, FARIA PEP, et al. Immunohistochemical, tomographic and histological study on onlay bone grafts remodeling. Part II: calvarial bone. Clin Oral Impl Res 2009; 20:1254–1264.
 27. DEMPSTER DW, COMPSTON JE, DREZNER MK, et al. Standardized Nomenclature, Symbols, and Units for Bone Histomorphometry: A 2012 Update
-

- of the Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2013; 28:2–17.
28. RAMALHO-FERREIRA G, FAVERANI LP, PRADO FB, et al. Raloxifene enhances peri-implant bone healing in osteoporotic rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44:798-805.
 29. BOUXSEIN ML, BOYD SK, CHRISTIANSEN BA, et al. Guidelines for Assessment of Bone Microstructure in Rodents Using Micro-Computed Tomography. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1468-1486.
 30. GLÖSEL B, KUCHLER U, WATZEK G, et al. Review of dental implant rat research models simulating osteoporosis or diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010; 25:516-524.
 31. TRISI P, BERARDINI M, FALCO A, et al. Validation of value of actual micromotion as a direct measure of implant micromobility after healing (secondary implant stability). An in vivo histologic and biomechanical study. *Clin Oral Impl Res* 2016; 00:1–8.
 32. WISKOTT HWA, BONHOTE P, CUGNONI J, et al. Implementation of the “loaded implant” model in the rat using a miniaturized setup – description of the method and first results. *Clin Oral Impl Res* 2012; 23:1352–1359.
 33. LUVIZUTO ER, DIAS MS, QUEIROZ TP, et al. Osteocalcin immunolabeling during the alveolar healing process in ovariectomized rats treated with estrogen or raloxifene. *Bone* 2010; 46:1021–1029.
 34. LUVIZUTO ER, QUEIROZ TP, DIAS SM, et al. Histomorphometric analysis and immunolocalization of RANKL and OPG during the alveolar healing
-

process in ovariectomized female rats treated with estrogen or raloxifene. Arch Oral Biol 2010; 55:52–59.

35. WENNERBERG A, ALBREKTSSON T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. Clin Oral Implants Res 2009; 20:172-184.
36. ESPOSITO M, FELICE P, WORTHINGTON HV. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. Cochrane Database Syst Rev 2014; Art. No.: CD008397.